

氏 名	藤 原 有 史		
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)		
学 位 記 番 号	第 4576 号		
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 31 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者		
学 位 論 文 名	Suppressive effect of CPT-11 on rat esophageal tumorigenesis induced by N-nitrosomethylbenzylamine (NMBA 誘発ラット食道腫瘍に対する CPT-11 の抑制効果の検討)		
論文審査委員	主 査 教 授 廣 橋 一 裕	副主査 教 授 福 島 昭 治	
	副主査 教 授 平 川 弘 聖		

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】食道癌に対するCPT-11（塩酸イリノテカン）の効果を検証する基礎的データとして、N-nitrosomethylbenzylamine(NMBA)誘発ラット食道腫瘍モデルを用いたCPT-11単剤による食道腫瘍抑制の効果を検討した。

【方法】6週齢の雄性F344ラット114匹を6群に分け、Group1～Group5にNMBAを0.5mg/kg/回、週3回、5週間皮下投与した。陽性対照群であるGroup1（20匹）には、NMBAのみ投与した。Group2（21匹）、Group3（21匹）群には、NMBA投与開始時より、CPT-11をそれぞれ20mg/kg/回、40mg/kg/回、週1回胃内投与した。また、Group4（21匹）、Group5（21匹）群には、NMBA投与完了後から、CPT-11をそれぞれ20mg/kg/回、40mg/kg/回、週1回胃内投与した。Group6（10匹）には、CPT-11のみ（40mg/kg/回、週1回）投与した。開始後27週目で屠殺し、食道の病理学的検索およびPCNA、ssDNA、p53を用いた免疫組織化学的検討を行った。

【結果】腫瘍は全てsquamous cell papillomaであり、各群間でのincidence、Multiplicity、腫瘍体積に差はなかった。しかし、前腫瘍病変であるhyperplasiaでは、CPT-11投与群でmultiplicityの有意な低下を認めた。正常粘膜部の免疫組織学的検討では、Group2、3でPCNAは有意に低下したが、ssDNAには差はなかった。次に、hyperplasiaにおける検討では、Group3群でPCNAは著明に低下したが、ssDNA、p53には差はなかった。

【考察】NMBA 誘発ラット食道腫瘍モデルでは、CPT-11 による有意な腫瘍抑制は認めなかった。しかし、前腫瘍病変を抑制し、そのメカニズムとしては細胞増殖能の抑制が考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

塩酸イリノテカン（以下CPT-11）は、これまで胃癌・大腸癌をはじめとして、さまざまな癌に対して、高い奏効率が報告されている。しかし、食道癌に対するCPT-11単剤の効果は確立されていない。本研究は、食道癌に対するCPT-11単剤の有効性を検証する基礎的データとして、NMBA誘発ラット食道腫瘍モデルを用いたCPT-11単剤による食道腫瘍の抑制効果を病理組織学的、免疫組織学的に検討した。

6週齢の雄性F344ラット114匹を6群に分け、Group1～Group5にNMBAを0.5mg/kg/回、週3回、5週間皮下投与した。陽性対照群であるGroup1（20匹）には、NMBAのみ投与した。Group2（21匹）、Group3（21匹）群には、NMBA投与開始時より、CPT-11をそれぞれ20mg/kg/回、40mg/kg/回、週1回胃内投与した。また、Group4（21匹）、Group5（21匹）群には、NMBA投与終了後から、CPT-11をそれぞれ20mg/kg/回、40mg/kg/回、週1回胃内投与した。Group6（10匹）には、CPT-11のみ（40mg/kg/回、週1回）投与した。開始後27週目で屠殺し、食道の病理学的検索およびPCNA、ssDNA、p53を用いた免疫組織化学的検討を行った。

腫瘍は全てsquamous cell papillomaであり、各群間での発生頻度、腫瘍総数、腫瘍体積に差はなかった。しかし、前腫瘍病変であるhyperplasiaでは、CPT-11投与群で腫瘍総数の有意な低下を認めた。正常粘膜部の免疫組織学的検討では、Group2、3でPCNAは有意に低下したが、ssDNAには差はなかった。hyperplasiaにおける検討では、Group3群でPCNAは著明に低下したが、ssDNA、p53には差はなかった。

以上の結果から、NMBA誘発ラット食道腫瘍モデルでは、CPT-11は前腫瘍病変を抑制し、そのメカニズムとしては細胞増殖能の抑制が考えられた。

本研究は、食道癌に対するCPT-11単剤の有効性を示したもので、今後の食道癌集学的治療における化学療法の有用性に寄与する点が大きいと考えられる。よって本研究者は博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判定された。